



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6 A61K 31/18	A1	(11) 国際公開番号 WO00/00187 (43) 国際公開日 2000年1月6日(06.01.00)
(21) 国際出願番号 PCT/JP99/03343 (22) 国際出願日 1999年6月23日(23.06.99) (30) 優先権データ 特願平10/179497 1998年6月26日(26.06.98) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒103-8411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 Tokyo, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 吉長孝二(YOSHINAGA, Kouji)[JP/JP] 〒174-8612 東京都板橋区蓮根三丁目17番1号 山之内製薬株式会社内 Tokyo, (JP) (74) 代理人 長井省三, 外(NAGAI, Shozo et al.) 〒174-8612 東京都板橋区蓮根三丁目17番1号 山之内製薬株式会社 特許部内 Tokyo, (JP)		(81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) 添付公開書類 国際調査報告書
(54) Title: MEDICINAL COMPOSITIONS FOR TREATING EVACUATORY INSUFFICIENCY (54) 発明の名称 排出障害治療用医薬組成物 (57) Abstract Remedies for evacuatory insufficiency associating neurogenic bladder which contain as the active ingredient tamsulosin or pharmaceutically acceptable salts thereof.		

タムスロシン又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する神経因性膀胱に伴う排出障害治療剤。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AL	アルバニア	EE	エストニア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LK	スリランカ	SG	シンガポール
AU	オーストラリア	FR	フランス	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LS	レソト	SK	スロヴァキア
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LV	リトセンプルグ	SZ	セネガル
BE	ベルギー	GE	グルジア	LU	ラトヴィア	SN	スワジランド
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MA	モロッコ	TD	チャード
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MC	モナコ	TG	トーゴ
BJ	ベナン	GN	ギニア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BR	ブラジル	GW	ギニア・ビサウ	MG	マダガスカル	TZ	タンザニア
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TM	トルクメニスタン
CA	カナダ	HR	クロアチア		共和国	TR	トルコ
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
CH	スイス	IE	アイルランド	MR	モリタニア	UG	ウガンダ
CI	コートジボアール	IL	イスラエル	MW	マラウイ	US	米国
CM	カメルーン	IN	インド	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CN	中国	IS	アイスランド	NE	ニジェール	VN	ヴェトナム
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NL	オランダ	YU	ユーゴスラビア
CJ	キューバ	JP	日本	NO	ノルウェー	ZA	南アフリカ共和国
CY	キプロス	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CZ	チェッコ	KG	キルギスタン	PL	ポーランド		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク	KR	韓国	RO	ルーマニア		

明 細 書

排出障害治療用医薬組成物

技術分野

本発明は、医薬、とりわけ神経因性膀胱に伴う排出障害治療剤に係るものである。

背景技術

排尿機能には下部尿路と呼ばれる膀胱と尿道が関与しており、交感神経、副交感神経、体性神経（陰部神経）の3種類の神経の支配を受けている。交感神経は蓄尿に、副交感神経は排尿に関与しており、陰部神経は蓄尿時に常に活動、外尿道括約筋を持続的に閉じる作用をしている（臨床と研究, 71(5):1180, 1994年）。

排尿障害の原因疾患は様々であるが、主要なものとして、①脳脊髄疾患、脳血管障害、糖尿病、末梢神経障害等に起因する神経因性膀胱、②前立腺肥大症、尿道狭窄などの器質的下部尿路通過障害、③成人女子腹圧性尿失禁、前立腺炎、前立腺癌、抗コリン剤による膀胱の収縮不全などその他LUTSと称されるもの、に分類され、原因疾患により排尿障害を発症するメカニズムは様々である（臨床と薬物治療, 14(4):304, 1995年）。

例えば、前立腺肥大症に伴う排尿障害では、肥大した前立腺の圧迫による尿道狭窄（機械的閉塞）と肥大した前立腺における $\alpha 1$ 受容体の増加に伴う前立腺平滑筋の過剰収縮（機能的閉塞）の両方によって排尿障害が発生する（臨床科学, 33(12):1542, 1997年）。

一方、神経因性膀胱とは膀胱、尿道の働きをコントロールする交感神経、副交感神経等の不調によって生じた排尿異常の総称であるが、局在的・系統的な疾患を示すものではない（標準泌尿器科学, 第5版, 1998年発行）。

神経因性膀胱をきたす主な疾患としては、①痴呆・脳血管障害・脳外傷・脳炎・脳腫瘍・多発性硬化症・パーキンソン病・Shy-Grager 症候群・オリーブ橋小脳萎縮症などの脳障害、②脊髄損傷・脊髄腫瘍・脊髄炎・ミエロパシー・脊髄血管障害・脊椎の疾患（頸椎症、椎間板ヘルニア、頸部後縦靱帯骨化症等）・二分脊椎・多発性硬化症などの脊髄障害、③糖尿病・骨盤腔内手術（子宮癌、直腸癌根治療）・

脊椎の疾患（椎間板ヘルニア、脊柱管狭窄症、腰椎分離、すべり症）・Guillan-Barre 症候群・骨盤骨折・馬尾神経腫瘍などの末梢神経障害が挙げられる。

神経因性膀胱に伴う排尿障害には蓄尿機能の障害と排出機能の障害があり、障害の時期・部位などにより各々の機能障害が独立して起こることもあれば合併して起こることもある。排出障害では排尿開始遅延、排尿時間延長、間欠性排尿、尿線細小などの症状が現れる。

現在のところ、日本及び欧米において神経因性膀胱に伴う排出障害の治療薬として臨床において有効性が確証された医薬品はコリン作動薬のみであり、その効果は排尿筋反射の喪失した低活動型膀胱の収縮力を回復させる排出障害の改善にある。

神経因性膀胱には病態を反映する動物モデルがないこともあって、その治療薬の開発は難しく、上記コリン作動薬の他は臨床においてわずかな有効例が確認されたとしても医薬品としての実用に耐えるものは得られていない。

膀胱頸部、前立腺部尿道の平滑筋に豊富に分布するアドレナリン作動性の交感神経に α 受容体遮断薬のフェノキシベンザミン、塩酸プラゾシン等を投与して尿道抵抗を低下させることによる排尿効率改善に基づく神経因性膀胱の治療の可能性の検討が行われたが、臨床に耐えうる医薬品としては殆ど成功しなかった。

神経因性膀胱に伴う排出障害の治療薬として実用に耐え得る、新しい作用機序の治療薬の開発が必要とされている。

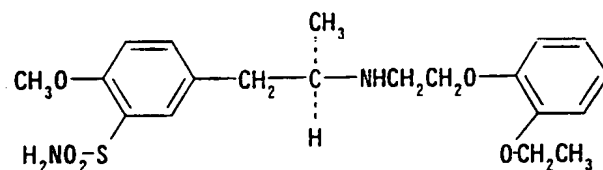
発明の開示

このような状況下、本発明者はタムスロシンまたはその塩が神経因性膀胱の患者の排出障害の治療に有効であることを見出した。

即ち、本発明は、タムスロシンまたはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する神経因性膀胱に伴う排出障害治療用医薬組成物に関する。

また、本発明は、神経因性膀胱に伴う排出障害治療剤の製造の為のタムスロシンまたはその製薬学的に許容される塩の使用に関する。また、本発明は、タムスロシンまたはその製薬学的に許容される塩の治療有効量を患者に投与することを含む、神経因性膀胱に伴う排出障害の治療方法に関する。

タムスロシンの化学名は (R) (−) − 5 − [2 − [[2 − (オ−エトキシフェノキシ) エチル] アミノ] プロピル] − 2 − メトキシベンゼンスルホンアミドであり、以下の構造式で表される。その製薬学的に許容される塩と共に、特開昭 56 − 110665 号において最初に開示された。



タムスロシン又はその塩はアドレナリン α_{1A} 受容体遮断作用を有することが知られており、とりわけその塩酸塩（塩酸タムスロシン）は尿道及び前立腺部の α_1 受容体遮断作用を有し、尿道内圧曲線の前立腺部圧を低下させて前立腺肥大症に伴う排尿障害を改善することが知られている。

しかし、発症メカニズムの異なる神経因性膀胱に伴う排出障害に対する有効性を確認した報告はなかったところ、本発明者は塩酸タムスロシンが神経因性膀胱に伴う排出障害の治療に有効であることを臨床において初めて確認したものである。

尚、その他の α 受容体遮断薬、例えば塩酸プラゾシン、塩酸ブナゾシン、塩酸モキシシリト、ウラジピルについて神経因性膀胱に対する臨床での使用報告が幾つか見られるが、未だ神経因性膀胱に伴う排出障害の治療薬として日本及び欧米において臨床における有効性を確証できた α 受容体遮断薬はない。例えば、塩酸ブナゾシンについては日本において神経因性膀胱に伴う排出障害の効能追加申請が行われたものの、承認されず断念している（明日の新薬 1998 年 / Pharma Projects）。

以下、本発明を更に詳細に説明する。

タムスロシン及びその製薬学的に許容される塩は特開昭 56 − 110665 号及び特開昭 62 − 114952 号に記載された製法により、或いはそれに準じて容易に入手可能である。

タムスロシンは広範囲の無機及び有機の酸あるいは塩基との製薬学的に許容しうる酸及び塩基付加塩を形成しうる。このような塩も、本発明の一部をなす。例

例えば、塩酸、硫酸、リン酸等の無機酸との塩、フマル酸、リンゴ酸、クエン酸、コハク酸等の有機酸との塩、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩等が挙げられる。本発明において最も好ましくは、塩酸塩である。

本発明の薬剤は、経口または非経口投与に適した有機又は無機の担体、賦形剤、その他の添加剤を用いて、常法に従って、経口固形製剤、経口液状製剤または注射剤として調製することができる。好ましいのは患者が自ら容易に服用でき且つ保存、持ち運びに便利な経口固形製剤であり、具体的には錠剤、散剤、顆粒剤、細粒剤、カプセル剤、丸剤等である。

このような固形製剤においては、活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースのような結合剤、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ポリエチレングリコール、スターチ、タルクのような潤滑剤、繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような溶解補助剤、ツイーン 80、トリアセチンのような可塑剤、酸化チタン、三二酸化鉄のような着色剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、寒天、ペクチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

本発明において最も好ましいのは持続放出型の徐放化製剤である。徐放化製剤は公知方法によって錠剤、顆粒剤、細粒剤、カプセル剤とすることができる。徐放化製剤はたとえば油脂類、ポリグリセリンの脂肪酸エステル、ヒドロキシプロピルセルロースなどを常法にしたがって錠剤、顆粒剤、細粒剤、カプセル剤をコーティングすることによって得られる。

特に、特開昭 62-9 号に開示された徐放化製剤が好ましい。即ち、個々の単

位製剤が、活性化合物と単位中に重量比率で50%以上の単位形成物質の混合物に溶出抑制剤を加え造粒して得られる粒状物を、カプセルに充填してカプセル剤とするか或いは通常の方法で錠剤としたものである。単位形成物質としては結晶セルロースが好適である。溶出抑制剤としては、水不溶性高分子物質例えばアクリル酸系重合体、共重合体又はセルロース誘導体が用いられ、これらは水性懸濁液、水性乳化剤、水含有有機溶媒溶液の形で用いるのが好適である。例えば、市販品としてオイドラギットL30D-55（メタアクリル酸コポリマーLD）、オイドラギットE30D（アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマーエマルジョン）、アクアコートECD-30（エチルセルロース水性懸濁液）等があり、これらは溶出抑制剤としてそのまま或いは必要に応じて水で希釈して使用できる。

タムスロシン又はその製薬学的に許容される塩の投与量は、投与ルート、疾患の症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に依じて適宜決定される。塩酸タムスロシンでは、通常経口投与の場合成人1人当たり有効成分約0.1乃至0.8mg/日、最も好ましくは0.2乃至0.4mg/日であり、これを1日1回食後に経口投与される。

尚、本発明の薬剤は単独での投与において充分有効であるが、臭化ジスチグミン、塩化ベタネコールなどのコリン作動薬やその他の中枢神経系薬と同時にまたは時間をおいて併用することができる。更には神経因性膀胱の原因疾患の治療薬と併用することもできる。

産業上の利用可能性

本発明によれば、臨床現場において実用に耐える優れた神経因性膀胱に伴う排出障害治療剤を提供できる。

発明を実施するための最良の方法

以下に実施例及び試験例に基づいて本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例等に限定されるものではない。

実施例1

塩酸タムスロシン5gと結晶セルロース470gとを充分混合し、これにオイ

ドラギットL 30 D-55 83.3 g (固形成分として25 g) に水を加えて500 gとしたものを加え、高速攪拌造粒機で造粒した。得られた粒子は球状であり、粒径は0.1~1.5 mmであり、大部分は0.2~1.0 mmであった。

得られた粒子に、タルク及びステアリン酸マグネシウムを混合し、カプセルに充填してカプセル剤を得た (1カプセル中塩酸タムスロシン0.2 mg含有)。

実施例 2~6

実施例 1 と同様にして表 1 の処方により製造した粒子をカプセル剤にした。

表 1

実施例 番号	塩酸タムスロシン (g)	結晶セルロース (g)	オイドラギットL 30 D-55 (g) (固形成分)
2	5	445	166.6 (50)
3	5	395	333.3 (100)
4	5	482.5	41.7 (12.5)
5	2.5	472.5	83.3 (25)
6	1.25	473.75	83.3 (25)

実施例 7

塩酸タムスロシン 5 g、結晶セルロース 420 g 及びステアリン酸マグネシウム 50 g を充分混合し、これにオイドラギットL 30 D-55 83.3 g (固形成分として25 g) に水を加えて500 gとしたものを加えて、練合後遠心流動造粒機により造粒した。得られた粒子は球状であり、粒径は0.1~1.5 mmであり、大部分は0.2~1.0 mmであった。

得られた粒子にタルク及びステアリン酸マグネシウムを混合し、カプセルに充填してカプセル剤を得た。(1カプセル中塩酸タムスロシン0.2 mg含有)。

実施例 8~10

実施例 7 と同様にして表 2 の処方により製造した粒子をカプセル剤に製造した。

表 2

実施例 番号	塩酸 タムスロシン (g)	結晶 セルロース (g)	ステアリン酸 マグネシウム (g)	オイドラギット L 3 0 D - 5 5 (g) (固形分)
8	5	4 6 0	1 0	8 3 . 3 (2 5)
9	5	4 4 5	2 5	8 3 . 3 (2 5)
1 0	2 . 5	4 6 2 . 5	1 0	8 3 . 3 (2 5)

実施例 1 1

硬化ヒマシ油 8 0 g を溶融し、これに塩酸タムスロシン 1 0 g と低置換度ヒドロキシピロピルセルロース 3 0 g とを分散させ、これをスプレーコンジューリングにより粉粒化する。得られた粉粒物 6 0 g と結晶セルロース 4 4 0 g とを充分混合し、これに水 5 0 0 g を加え、遠心流動造粒機で造粒した。

得られた粒子に、タルク及びステアリン酸マグネシウムを混合してカプセルに充填してカプセル剤を得た。

試験例 1 神経因性膀胱に伴う排出障害患者に対する臨床試験

神経因性膀胱に伴う排出障害疾患を対象にして、以下の条件で臨床試験を行った。

対象：神経因性膀胱に伴う排出障害と診断された患者 6 0 名（原因が末梢性疾患の患者を除く）

試験薬剤と投与方法：塩酸タムスロシン 0 . 2 m g を含有するカプセル剤或いはプラセボカプセルを 1 日 1 回 2 カプセルを朝食後に 4 週間経口投与した。

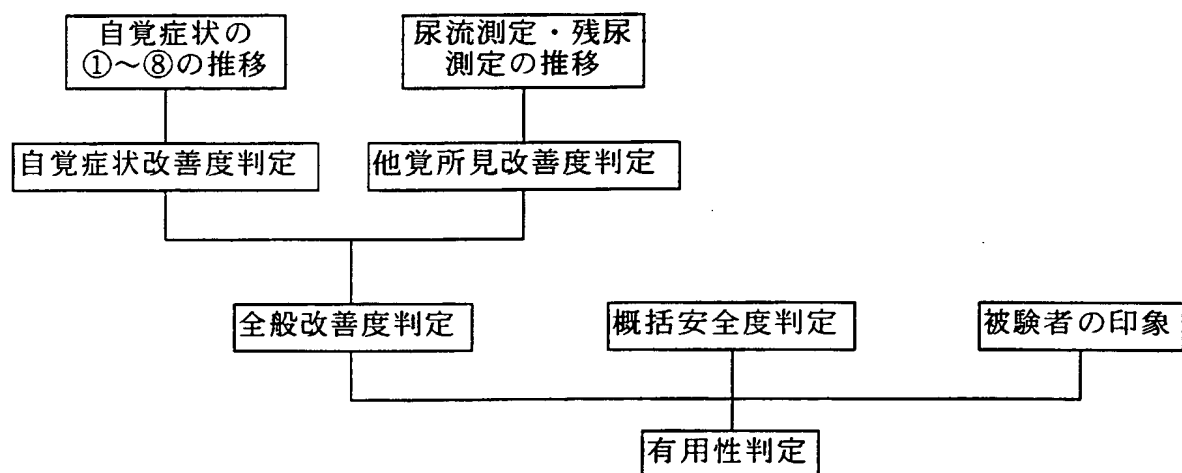
試験期間：① Wash out 期：本疾患に対する前治療薬が投与されていた場合、観察期間開始前 7 日以上 の Wash out 期間を設ける。②観察期：観察期は 3 日以上とし、自覚症状が安定したことを確認して治療期へ移行する。③治療期：治療期は 4 週間（2 8 日）とする。

観察項目および時期：

調 査 項 目	Wash out 期	観 察 期	治 療 期	
	7 日 以 上	3 日 以 上		
	← 10 日 →	← -3 日 →	0 日	2 週
				4 週 (終了時)
膀胱内圧測定	← ● →			
自覚症状 ^{*)}		← ● →	●	●
被験者の印象			●	●
尿流・残尿測定		← ● →	●	●
血圧・脈拍数		← ● →		●
臨床検査		← ● →		●
副作用・偶発症		← ● →		

*) 自覚症状：①昼間排尿回数、②夜間排尿回数、③自己導尿回数、④排尿開始の遅れ、
⑤排尿時間の延長、⑥排尿時のいきみ、⑦尿線の途絶、⑧尿の勢い、⑨尿失禁回数

評価方法：下記のフローチャートに従い評価する。



結果：自覚症状①～⑧の推移をトータルスコアの変化率（減少率）で、尿流測定・残尿測定の推移を最大尿流率・平均尿流率・残尿量・残尿率の変化量で表 3 に表した。

表 3

	塩酸タムスロシン投与群	プラセボ投与群
トータルスコア (変化率)	$-31 \pm 34.2\%$ (n=23)	$-29 \pm 31.9\%$ (n=22)
最大尿流率 (変化量)	$2.5 \pm 3.01 \text{ ml/秒}$ (n=16)	$-0.6 \pm 7.52 \text{ ml/秒}$ (n=15)
平均尿流率 (変化量)	$1.2 \pm 1.86 \text{ ml/秒}$ (n=16)	$-0.2 \pm 4.26 \text{ ml/秒}$ (n=15)
残尿量 (変化量)	$-18 \pm 80.1 \text{ ml}$ (n=16)	$-55 \pm 128.9 \text{ ml}$ (n=15)
残尿率 (変化量)	$-13 \pm 20.0\%$ (n=16)	$-4 \pm 24.1\%$ (n=15)

上記結果に基づき、自覚症状、他覚所見各々の改善度及び全般改善度について、著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化のいずれかに評価を行った。

概括安全度を副作用、血圧・脈拍数の変動及び臨床検査値異常変動の有無およびその程度から、問題なし、ほぼ問題なし、やや問題あり、問題ありのいずれかに判定した。

被験者の印象を、たいへん良くなった、良くなった、やや良くなった、かわらない、やや悪くなった、悪くなった、たいへん悪くなったのいずれかに判定した。

最後に、全般改善度、概括安全度及び被験者の印象を考慮して有用性判定を、きわめて有用、有用、やや有用、有用性なし、好ましくないの5分類のいずれかに判定した。

概括安全度と被験者の印象については、塩酸タムスロシン投与群とプラセボ投与群の間で有意な差はみられなかった。

結果を表4に示す。

表 4

		塩酸タムスロシン 投与群	プラセボ投与群
自覚症状改善度	中等度改善以上	43.5% (10/23)	31.8% (7/22)
他覚所見改善度	中等度改善以上	60.0% (12/20)	23.5% (4/17)
全般改善度	中等度改善以上	60.0% (12/20)	23.5% (4/17)
有用性	有用以上	52.2% (12/23)	17.6% (3/17)

塩酸タムスロシンは神経因性膀胱に伴う排出障害の患者の自覚症状と他覚所見の改善、並びに全般改善度について顕著な改善を示した。更に、概括安全度と被験者の印象も考慮して、塩酸タムスロシンは神経因性膀胱に伴う排出障害の治療剤として有用であることが確認された。

請 求 の 範 囲

1. タムスロシン又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する神経因性膀胱に伴う排出障害治療用医薬組成物。
2. 塩酸タムスロシンを含有する請求の範囲第1項記載の神経因性膀胱に伴う排出障害治療用医薬組成物。
3. 神経因性膀胱に伴う排出障害治療剤の製造の為のタムスロシンまたはその製薬学的に許容される塩の使用。
4. タムスロシンまたはその製薬学的に許容される塩の治療有効量を患者に投与することを含む、神経因性膀胱に伴う排出障害の治療方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP99/03343

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁶ A61K31/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁶ A61K31/18

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN), MEDLINE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JOURNAL OF UROLOGY, Vol. 156, No. 3, p.1125-1130, 1996 "The effect of urapidil on neurogenic bladder : a placebo controlled double-blind study" Yasuda K et al.	1-3
A	NEUROUROLOGY AND URODYNAMICS, Vol. 15, No. 2, p.119-131, 1996 "Effect of intravenous alfuzosin on urethral pressure in patients with neurogenic bladder dysfunction" Perrigot M et al.	1-3

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
---	--

Date of the actual completion of the international search
20 September, 1999 (20. 09. 99)

Date of mailing of the international search report
28 September, 1999 (28. 09. 99)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/03343

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 4

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

It pertains to methods for treatment of the human body by therapy (under the provisions of Rule 39.1 (iv) of the Regulations under the PCT).

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 99/03343

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ A61K31/18

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ A61K31/18

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), MEDLINE (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JOURNANAL OF UROLOGY, vol. 156, no. 3, p1125-1130, 1996 「The effect of urapidil on neurogenic bladder : a placebo contorolled double-blind study」 Yasuda K et al	1-3
A	NEUROUROLOGY AND URODYNAMICS, vol. 15, no. 2, p119-131, 1996 「Effect of intravenous alfuzosin on urethral pressure in pa tients with neurogenic bladder dysfunction」 Perrigot M et al	1-3

☐ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

20.09.99

国際調査報告の発送日

28.09.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

鶴見 秀紀

4C 8415

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

法第 8 条第 3 項 (PCT 17 条 (2) (a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 4 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

治療による人体の処置方法に係わるものである。(PCT 規則. 39. 1 (iv))

2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 3 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。